

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

CHARLES PICAUD

NÉ LE 12 JUILLET 1895 A FIRMINY (LOIRE)

ÉTUDE

SUR

L'HOMOCAFÉINATE DE SOUDE

SEL SOLUBLE ET NEUTRE

DE LA THÉOBROMINE

Président : M. PAUL CARNOT, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE POLYLOTTE N. L. DANZIG

26, Rue des Francs-Bourgeois

1923

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

173

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

CHARLES PICAUD

NÉ LE 12 JUILLET 1895 A FIRMINY (LOIRE)

ÉTUDE

SUR

L'HOMOCAFÉINATE DE SOUDE

SEL SOLUBLE ET NEUTRE

DE LA THÉOBROMINE

Président : M. PAUL CARNOT, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE POLYLOTTE N. L. DANZIG

26, Rue des Francs-Bourgeois

1923

LE DOYEN: M. ROGER.

PROFESSEURS : MM.

Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	André BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	{ ACHARD
	{ WIDAL
	{ GILBERT
	{ CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	{ DELBET
	{ LEJARS
	{ HARTMANN
	{ GOSSET
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	{ BRINDEAU
	{ COUVELAIRE
	{ JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	BROCA Auguste
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT.

MM.

Agrégés en exercice

ABRAMI	DUVOIR	LE LORIER	RETTERER
ALGLAVE	FIESSINGER	LEMIERRE	RIBIERRE
BASSET	GARNIER	LEQUEUX	ROUSSY
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEREBoullet	ROUVIERE
BLANCHETIÈRE	GREGOIRE	LÉRI	SCHWARTZ
BRANCA	GUENIOT	LEVY-SOLAL	STROHL
CAMUS	GUILLAIN	MATHIEU	TANON
CHAMPY	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHEVASSU	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CHIRAY	LABBE (Henri)	MULON	VILLARET
CLERC	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DEBRE	LANGLOIS	PHILIBERT	
DESMAREST	LARDENNOIS	RATHERY	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES SŒURS

A MON FRÈRE

A MA TANTE

A MADemoiselle
ET A Monsieur ZBINDEN

AU Docteur AMIEUX

AU Docteur DESTOUCHES

MEIS ET AMICIS

A MES MAITRES

DES HOPITAUX DE CAEN

A MES MAITRES

DES HOPITAUX DE PARIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR **BÉHAL**

Professeur de Chimie organique
à la Faculté de Pharmacie de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*qui a bien voulu nous
confier cette étude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR **P. CARNOT**

Professeur de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
Thèse, après nous avoir guidé dans
notre travail.*

AVANT PROPOS

On donne le nom de *diurétiques* à toutes les substances capables d'augmenter la sécrétion urinaire.

La diurèse est un phénomène complexe, encore mal connu ; une classification portant sur les diurétiques ne peut être que théorique.

On est d'accord, cependant, pour les distinguer en *directs* ou *indirects*, selon qu'ils exercent une action élective sur les éléments de la glande rénale, ou qu'ils remédient à un trouble organique, facteur de l'hyposécrétion.

L'augmentation du volume des urines s'accompagne généralement d'un accroissement en poids du résidu total.

L'usage des diurétiques sera donc indiqué toutes les fois qu'il faudra soustraire de l'eau à l'organisme ou obtenir l'élimination de principes toxiques.

L'usage empirique a depuis longtemps consacré, comme diurétiques, un certain nombre de substances encore utilisées à l'heure actuelle : nitrate de soude et de potasse, chiendent, queues de cerises, stigmates de maïs, baies de genièvre. Il est à noter, d'ailleurs, que beaucoup de tisanes n'agissent sur la sécrétion urinaire que d'une façon mécanique par la quantité de liquide qu'elles contiennent.

Dans les cas où une médication énergique s'impose, c'est à la THÉOBROMINE que l'on a recours. Cette substance est, en effet, le meilleur diurétique connu. Elle présente toutefois l'inconvénient d'être insoluble et souvent impure. Ces raisons expliquent, semble-t-il, les phénomènes d'intolérance parfois signalés et la maniabilité insuffisante du produit.

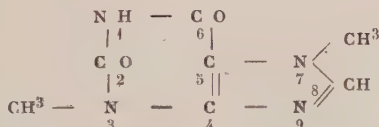
On a donc pensé, non à remplacer la théobromine, mais à la modifier. Si ses dérivés sont diurétiques, c'est qu'ils renferment, dans leur formule, ou la théobromine elle-même, ou son noyau xanthique. Parmi ces dérivés, les uns sont toxiques, les autres encore trop peu solubles. Aussi la vogue de la plupart d'entre eux n'a été que temporaire.

Après une courte revue de la théobromine et de ses composés, nous allons exposer, dans ce travail, l'étude chimique, expérimentale et clinique d'un nouveau sel de la théobromine, *neutre et soluble*, découvert par M. le Professeur BÉHAL : le théobrominacétate ou homocaféinate de soude.

LA THÉOBROMINE

Découverte en 1842 par WOSKRESENSKI dans la semence du *Theobroma Cacao*, c'est la diméthyl-xanthine ou 3-7 diméthyl-2-6 dioxypurine.

Elle a pour formule :



Mise en lumière, comme diurétique, en 1887 par SCHRÖDER, la Théobromine a été introduite dans la thérapeutique en 1893 par GERMAIN SÉE.

Propriétés physiques.

Elle est à peu près insoluble dans l'eau (1 partie dans 1600, à froid). Elle ne se dissout que dans les liqueurs franchement acides ou alcalines.

Propriétés chimiques.

Elle forme des sels avec les métaux alcalins ou alcalino-terreux ; ces sels sont solubles dans l'eau, mais ces corps — théobromine calcique, sodique et lithinique — donnent, avec l'eau, des solutions alcalines tellement fortes qu'elles sont comparables aux alcalis libres eux-mêmes, et, de plus, décomposables par l'acide carbonique de l'air. La plupart de ces sels sont hygrométriques, donc de conservation et de maniement difficiles ; ces considérations les ont fait rejeter de la thérapeutique.

Inconvénients thérapeutiques de la théobromine.

Le théobromisme.

Dans bien des cas, la théobromine ne peut être supportée longtemps, ni à haute dose, car elle donne lieu à un certain nombre de symptômes, désignés dans leur ensemble, par le Professeur MONGOUR, de Bordeaux, sous le nom de *théobromisme*.

LE GALLEN (*Thèse de Bordeaux, 1912*) a présenté à ce sujet deux observations caractéristiques. On lira ci-dessous le résumé de l'une d'elles, à la suite de la description des trois modalités du théobromisme citée dans la même étude.

1. *Théobromisme gastrique*

Les troubles gastriques dus à la théobromine sont généralement précoces. Ils consistent en douleur au creux épigastrique, parfois nettement localisée, parfois irradiée ; inappétence ; état nauséux fort pénible, au dire des malades, suivi généralement de vomissements alimentaires.

Si les troubles s'arrêtaient là, on pourrait peut-être, dans certains cas urgents, continuer l'emploi de la théobromine pour assurer la diurèse bienfaisante. Malheureusement, l'action diurétique devient à peu près nulle. Si l'on persiste dans l'administration du médicament, les accidents s'aggravent et l'oligurie survient. Les malades se rendent d'ailleurs bien compte du rapport de cause à effet. La suppression de la médication suffit à faire disparaître ces phénomènes.

2. *Théobromisme cérébral*

Les symptômes cérébraux n'apparaissent pas d'une façon aussi précoce que les troubles gastriques ; ils ne surviennent, le plus souvent, qu'après l'emploi de doses répétées sans interruption.

Ils consistent en céphalée très vive, une « céphalée en casque » (HUCHARD), éblouissements, vertiges ; parfois même un état syncopal se dessine très nettement. La crise de diurèse peut néanmoins survenir dans ces cas ; mais elle a moins de netteté et d'intensité que dans les cas où la tolérance est complète. On a même vu des malades accuser des sensations de refroidissement périphérique avec cyanose et fourmillements.

3. *Théobromisme cérébro-gastrique*

« Cet état n'est constitué que par la fusion des deux formes précédemment décrites. »

Il est rare que l'intolérance donne lieu à des phénomènes aussi marqués. Elle se manifeste généralement par des vertiges et surtout par une céphalée spéciale, désignée par HUCHARD sous le nom de « céphalée en casque ».

Malgré ses inconvénients, la théobromine continue à être le diurétique de choix : sa spécificité bien déterminée en fait l'un des premiers médicaments de la thérapeutique.

OBSERVATION. — R. P. est entré le 20 Juin à l'hôpital dans le service de M. le Professeur agrégé MONGOUR.

Diagnostic : myocardite et insuffisance rénale.

Urines : Albumine : traces. Chlorures : 5 grammes. Urée : 10 gr. 5.

Enorme épanchement pleural gauche ; à droite épanchement plus faible. Les ponctions évacuatrices améliorent l'état pulmonaire du malade qui, le 23, est mis à la théobromine.

Le 23, 3 cachets de 0,50. — Les urines montent de 700 gr. à 1050 gr.

Le 24, 2 cachets de 0,50. — 1000 gr. d'urine.

Le 25, 3 cachets de 0,50. — 1000 gr. d'urine.

Le 25, vers 10 heures du soir, le malade qui avait senti des nausées auparavant, fut pris de vomissements peu abondants accompagnés d'une céphalée intense, en casque, de vertiges, de sueurs froides et d'une sensation générale de froid, surtout accentuée aux extrémités. Les vomissements cessèrent au bout d'un quart d'heure, mais la céphalée dura toute la nuit ainsi que les vertiges et le malade ne put se réchauffer.

Le lendemain 26, le malade n'ayant rien dit de ces troubles, dont il ne donna la description que le surlendemain, on continua la théobromine (1 gr. 50 en trois cachets). Les mêmes phénomènes survinrent avec plus d'intensité, apparaissant plus tôt dans la journée.

Le 27, le malade se trouvant de plus en plus fatigué et ressentant des vertiges dès la prise du premier cachet, refusa d'absorber les autres ; il en demanda la suppression, ce qu'on fit aussitôt et tout rentra dans l'ordre. Les urines étaient redescendues à 910 gr. La tension artérielle n'avait pas changé, le taux de l'albumine ne s'était pas élevé. »

LES DÉRIVÉS DE LA THÉOBROMINE

La théobromine, nous l'avons dit, est à peu près insoluble dans l'eau. Ce fait diminue notablement son activité et limite son emploi. Sa solubilisation a été tentée par divers procédés, dont voici les principaux.

1^{er} procédé. — La théobromine jouant le rôle d'un acide faible est combinée avec une base forte, telle que la soude ou la lithine.

Les sels ainsi obtenus présentent une réaction fortement alcaline, ce qui n'est pas sans inconvénients. Ils subissent, en solution aqueuse, une hydrolyse notable et se montrent très altérables à l'air.

En vue de lutter contre cette décomposition qui diminue leur solubilité et d'assurer la bonne conservation de solutions, on a recours à l'addition de divers sels alcalins. L'activité du médicament, à doses égales, se trouve diminuée et, de plus, les sels ainsi ajoutés superposent leur action propre sur l'organisme à celle du médicament actif.

2^e procédé. — La théobromine, jouant le rôle de base faible, est combinée à un acide organique.

Ces procédés ont fait naître :

La Diurétine

Salicylate double de théobromine et de soude — Elle contient 49,7 de théobromine et 44,3 de salicylate de soude (CODEX). Elle n'a pas un pouvoir diurétique très fort. Elle augmente la pression sanguine (G. SÉE), rend le pouls rapide et irrégulier (GEISSLER), peut même provoquer le collapsus (ASKANAZY).

L'Agurine

Acétate de soude et de théobromine sodée.

Provoque des phénomènes d'irritation et de congestion rénales (HUCHARD).

La Barutine

Théobromine barytique et salicylate de soude.

La toxicité du baryum limite l'emploi de ce produit.

L'Urocitral

Théobromine et citrate de soude.

La Théolactine

Théobromine et lactate de soude.

A cause de leur toxicité, pour les uns, de leur peu de solubilité, pour les autres, ces composés ne sont guère usités actuellement en thérapeutique.

On a cherché alors à créer des composés définis.

Un des groupes $> \text{NH}$ de la théobromine échange son H contre un radical acide et fournit un dérivé acylé de la théobromine. C'est ainsi que l'on connaît les produits brevetés en Allemagne :

Acétylthéobromine

Benzoylthéobromine

Salicylthéobromine

Ces dérivés ne sont guère plus solubles que la théobromine et sont mélangés, dans le but de les solubiliser, à des salicylates alcalins.

Longue est la liste des produits à base de théobromine sodée présentés sous des noms divers. Il serait facile d'en créer encore, mais cela ne pourrait être que dans le seul but de lancer de nouvelles spécialités et sans aucun avantage thérapeutique.

L'Allylthéobromine

L'Allylthéobromine est un des derniers composés connus. Elle a fait, en France, l'objet de deux Thèses.

Ce corps, qui se rapproche de la caféine, dont le CH^3 devient C^3H^5 , est soluble dans l'eau chaude, mais peu soluble dans l'eau à température ordinaire.

Richard SAINT-YVES, dans sa thèse de Lyon, s'exprime ainsi :

« Très soluble dans l'eau chaude, (environ 150 fois plus que la théo-
« bromine), l'alcool et le chloroforme, le benzoate de soude et de lithine
« facilitent sa dissolution dans l'eau froide ; ces solutions, de réaction
« neutre, peuvent être facilement injectées par voie endo-veineuse, intra-
« musculaire et sous-cutanée. »

C'est donc sous la forme d'un mélange que l'Allylthéobromine est solubilisée à la température ordinaire.

La recherche d'un composé bien défini, parfaitement pur, très soluble dans l'eau, même froide, de propriétés physiques et chimiques invariables, faciles à contrôler et qui serait, soit à l'état sec, soit en solution, inaltérable à l'air présentait un intérêt de premier ordre.

Elle a conduit à la découverte de l'*acide théobrominacétique* ou *homocaféinique* dont le sel de soude, employé comme diurétique, fait l'objet de cette étude.

ACIDE THÉOBROMINACÉTIQUE

ou

HOMOCAFÉINIQUE

Cet acide a pour formule :



Les produits étudiés jusqu'ici n'étaient que des mélanges. L'acide théobrominacétique, est, au contraire, un produit nouveau, défini, possédant la molécule de la théobromine reliée chimiquement à un groupe acétique :



La nouvelle substance possède des propriétés acides dues à la présence du groupe COOH . Aussi fournit-elle des sels alcalins solubles.

Ces sels, bien différents de ceux de la théobromine, étant formés par un acide mi-fort et une base forte, possèdent une réaction neutre en solution aqueuse et ne sont pour ainsi dire pas hydrolysés.

PROPRIÉTÉS

L'acide libre cristallise en aiguilles blanches, fusibles à $+ 260^\circ \text{C.}$, solubles à $+ 15 \text{C.}$ dans la proportion de 3 g. 42 par litre d'eau.

Traité par NO^3H , évaporé à sec et repris par un peu d' Az H^3 , il fournit la réaction rouge de la murexide. Il possède une saveur d'abord acide, puis, peu à peu, on retrouve le goût de la théobromine.

Il décompose le carbonate de Na en donnant des sels très solubles dans l'eau.

Le sel de sodium correspondant est le

THÉOBROMINACÉTATE DE SODIUM

ou

HOMOCAFÉINATE DE SODIUM

Ce sel se présente sous la forme de cristaux blancs, solubles à $+ 15^{\circ}$ C. dans la proportion de 33 gr. 50 pour 100 parties d'eau. Par contre, sa solubilité dans l'alcool est faible : 1 gr. 56 pour 100 parties d'alcool à 95° , à 15° C.

Il ne se dissocie pas au contact de l'eau même bouillante; neutre au tournesol, il présente une stabilité comparable à celle du chlorure de sodium.

On peut d'ailleurs s'assurer de sa pureté en titrant son alcalinité. Il suffit d'ajouter la quantité correspondante d'acide chlorhydrique pour précipiter intégralement l'acide homocaféinique.

On peut le faire cristalliser par refroidissement, après ébullition de l'eau dans laquelle on l'aura fait dissoudre. Son point de fusion est à 260° .

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

L'expérimentation sur les animaux, si utile lorsqu'il s'agit de phénomènes biologiques normaux, donne des renseignements beaucoup moins certains dans l'appréciation des effets d'une substance médicamenteuse destinée à l'homme malade, et que l'on administre alors à des animaux sains. Ces recherches ont toutefois pour premier avantage de renseigner sur l'absence de toxicité du produit étudié.

Mais, ce point mis à part, il faut avouer qu'un grand nombre de médicaments (en particulier les diurétiques dont l'expérimentation semble, à priori facile), ne donnent pas des résultats susceptibles d'étayer des conclusions formelles.

Les courbes ci-dessous sont donc mises sous les yeux des lecteurs à titre purement documentaire.

De leur examen résulte ce fait que l'Homocaféinate de Sodium ne détermine, chez l'animal sain, aucune diurèse appréciable. Il se comporte en cela comme la théobromine en nature et ses composés solubles.

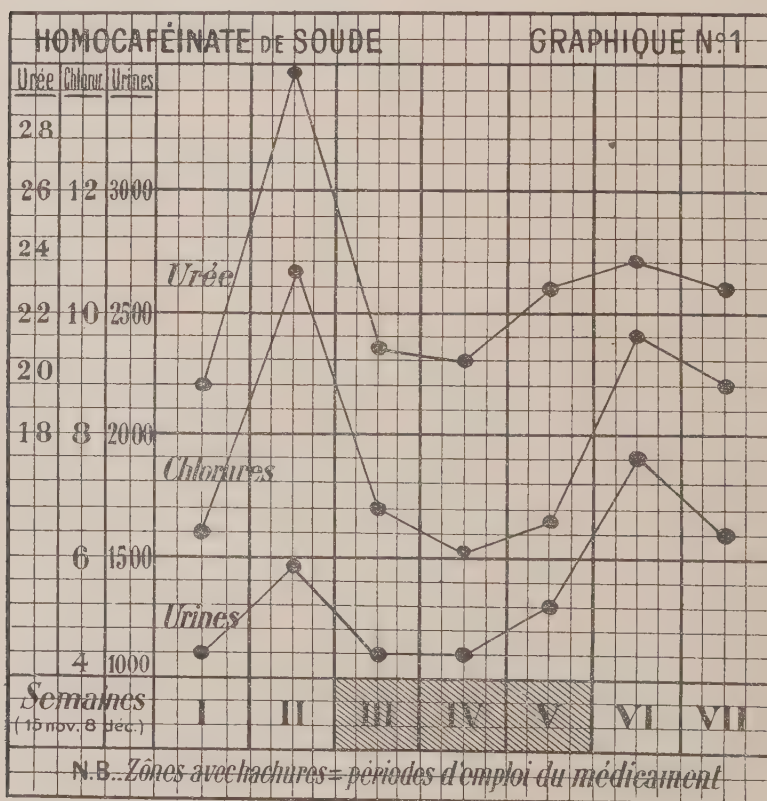
Les expériences ont été faites dans le Laboratoire de Recherches du Professeur CARNOT à la Faculté de Médecine, et pratiquées sur des lapins. Afin d'éliminer le plus possible les causes d'erreur, dues aux mictions incomplètes, les résultats portent sur des périodes de huit jours.

L'animal destiné à l'expérience est mis dans une cage spéciale, disposée de manière à recueillir la totalité des urines et alimenté régulièrement. Après une période de repos, il est injecté, puis à nouveau laissé au repos.

PREMIÈRE EXPÉRIENCE

Injections d'Homocaféinate de Sodium

L'observation porte sur trois périodes : une période de 15 jours avant la première injection, une période de trois semaines pendant laquelle l'animal reçoit chaque jour 0 g. 25 de sel, une période de 15 jours suivant la dernière injection. Pendant ces trois périodes, le lapin a reçu la même nourriture aux mêmes heures. Les constatations sont notées dans le graphique ci-dessous :

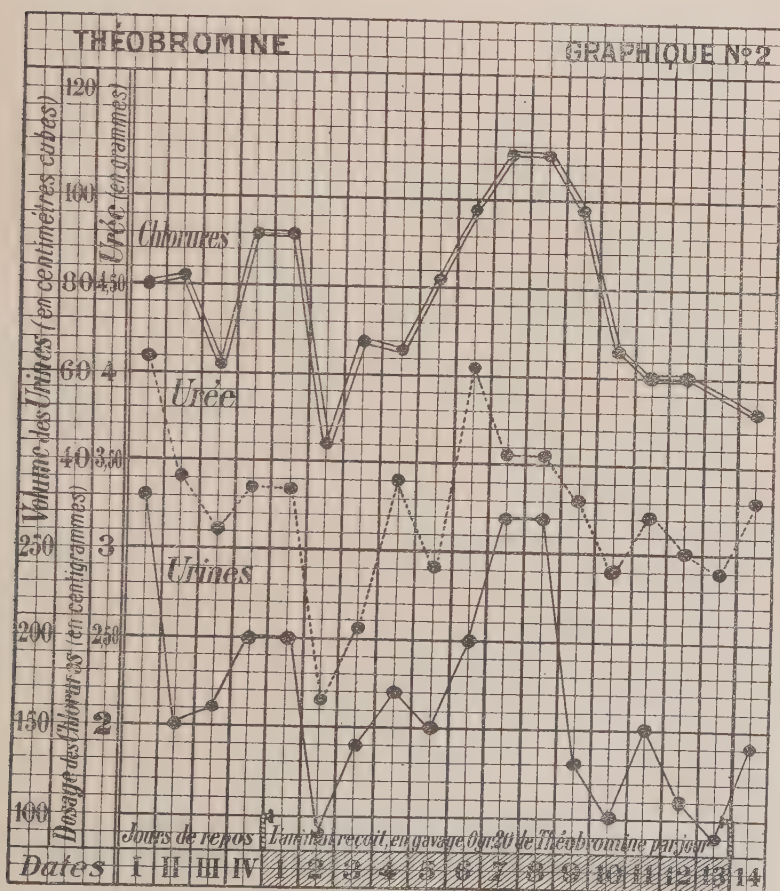


Le lapin n'a donc pas réagi à ce diurétique. (L'élimination des chlorures et de l'urée est représentée par des courbes parallèles à celle de l'urine).

Il était intéressant de savoir comment se comportent, chez le même animal, la théobromine et ses dérivés. L'expérimentation fut pratiquée et donna, pour la théobromine, le théobryl, la propylthéobromine, des résultats négatifs. Si les courbes sont plus mouvementées que la courbe précédente, c'est parce que les résultats portent sur des périodes de vingt-quatre heures.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE

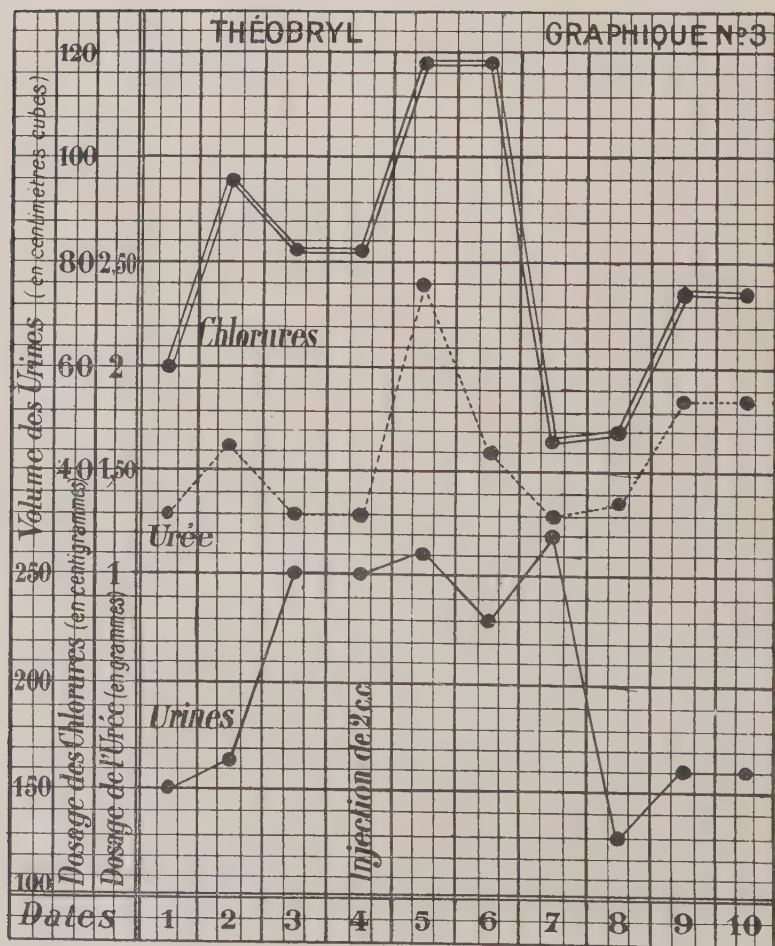
Ingestion de Théobromine



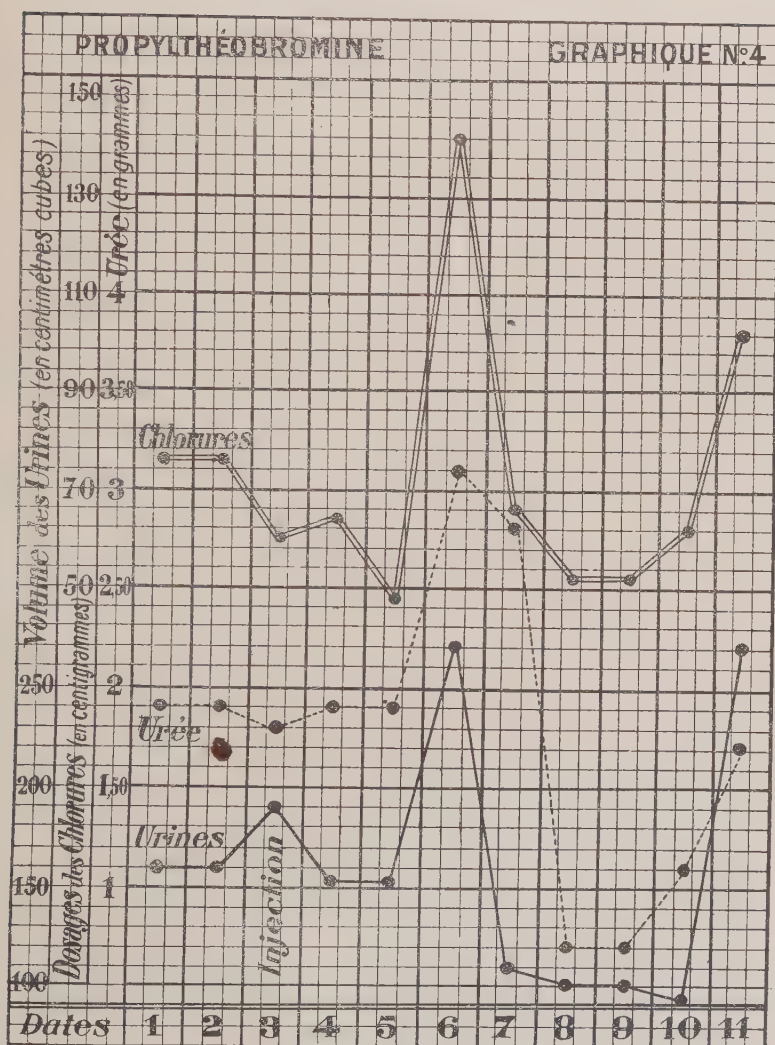
La théobromine était donnée au lapin par gavage.

TROISIÈME EXPÉRIENCE

Injection de Théobryl



QUATRIÈME EXPÉRIENCE
Injection de Propylthéobromine



ÉTUDE CLINIQUE

de l'Homocaféinate de Sodium

Il était intéressant d'étudier l'action de l'homocaféinate de sodium par comparaison avec la théobromine, dans tous les cas justiciables de l'emploi de cette dernière. On s'est servi, dans une première série de malades, de comprimés à 0 g. 25, à prendre par la bouche comme les cachets de théobromine. Les observations, réunies en nombre suffisant, ont révélé une action équivalente à dose moindre, d'où supériorité en faveur de l'homocaféinate. Il restait à démontrer — puisque le grand avantage du nouveau sel est sa solubilité dans l'eau à toutes les températures — il restait, disons-nous, à démontrer qu'on pouvait l'utiliser, avec profit, en injections sous-cutanées, et même en cas d'urgence en injections intraveineuses. Ici encore, nous avons eu toute satisfaction.

Dans les cas rapportés dans nos observations, la technique suivante a été employée, toutes les fois qu'il a été possible :

Avant tout traitement par l'homocaféinate de soude, les urines ont été recueillies pendant 24 heures. Après examen et médication d'urgence, comme purgation, saignée, digitaline, le malade était soumis au traitement. Dans plusieurs cas, cependant, le sel fut administré d'emblée. Au cours du traitement, les urines ont été recueillies et mesurées régulièrement par période de vingt-quatre heures. Le malade était pesé à son arrivée et toutes les semaines. La tension artérielle était mesurée au moyen de l'appareil de PACHON. La reproduction, à la suite de chaque observation, du graphique urinaire correspondant, nous permet d'abréger considérablement le texte, en ce qui concerne le diagnostic et l'évolution de la maladie. Les antécédents personnels ou héréditaires du malade, sans rapport direct avec l'affection actuelle, ne sont pas mentionnés.

OBSERVATIONS

Les observations qui suivent ont été prises à l'Hôpital Beaujon sous la haute direction et dans le Service de M. le Professeur CARNOT.

OBSERVATION I

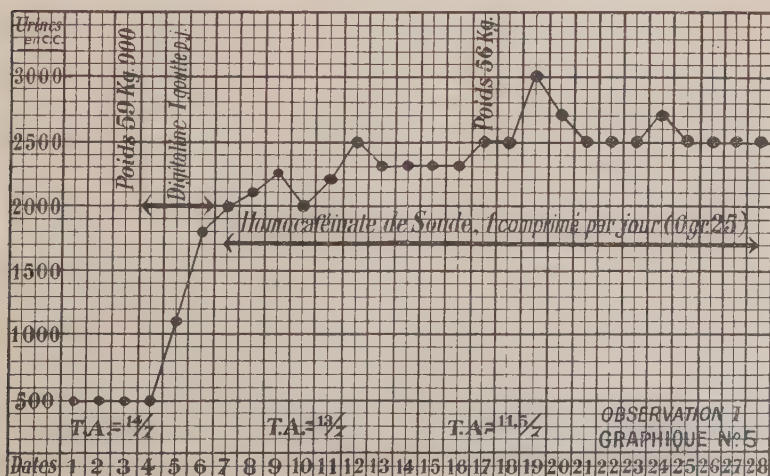
Asystolie

R..., décorateur 47 ans.

Entre à l'Hôpital le 24 Janvier 1922, salle Millard.

Etat d'asystolie hépatique marqué avec gros foie pulsatile.

Tachycardie, dyspnée, albuminurie, oligurie. Le volume des urines atteint à peine un demi-litre. Après L gouttes de digitaline, il se produit une diurèse atteignant deux litres par 24 heures. Le 2 Mars, nouvelle crise d'asystolie, après une chute lente et progressive du volume des urines. Nouvelle cure de digitaline (L gouttes en 3 jours), puis



comprimés d'Homocaféinate de sodium (2 comprimés, soit 0 gr. 50 par 24 heures).

La diurèse se produit de nouveau et persiste : les urines atteignent trois litres. Le poids du malade passe de 59 kilogr. 900 avant le traitement, à 56 kilogr.,

R. quitte l'Hôpital le 28 Mars.

La courbe de ses urines ne s'est pas abaissée.

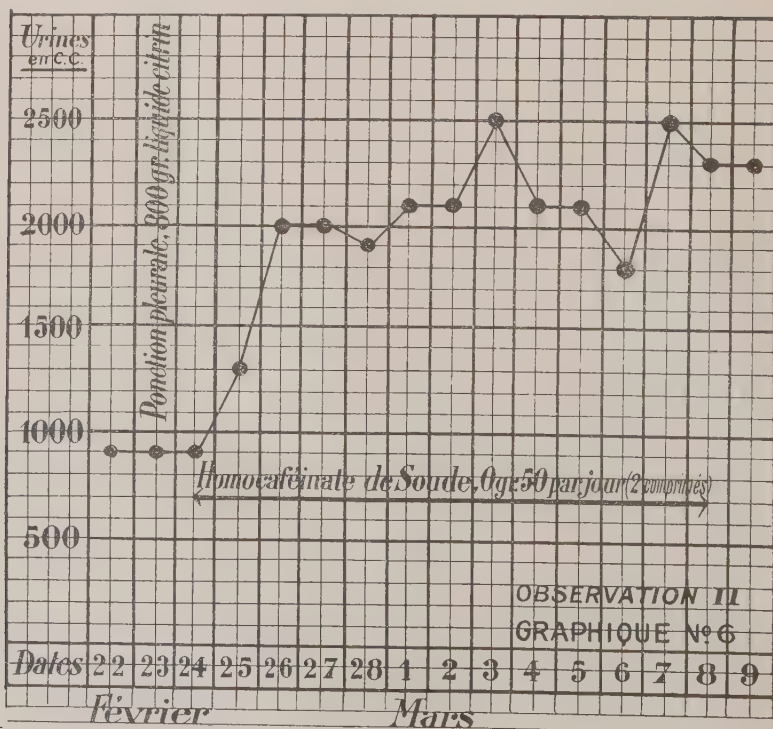
OBSERVATION II

Epanchement pleural

R..., chauffeur.

Entre salle Millard le 2 Février 1922.

Epanchement pleural gauche abondant. On retire à la ponction 800 grammes d'un liquide citrin séro-fibrineux.



Peu de fièvre. Urines rares.

L'épanchement se reproduit. Le volume des urines n'atteint pas un litre.

Le 24 Février on fait prendre au malade deux comprimés de 0 g. 25 d'homocaféinate de sodium. L'effet est presque immédiat : le volume s'élève rapidement à deux litres pour se maintenir au-dessus de ce niveau jusqu'au départ du malade, qui quitte l'Hôpital le 10 Mars. Aucun symptôme d'épanchement pleural n'existe à cette date.

OBSERVATION III

Asystolie et ascite

M..., employé de teinturerie, 37 ans.

Entré le 8 Février 1923, malade cyanosé, presque bronzé, depuis 1919, d'après son dire. Depuis 1920, disparition du système pileux : cheveux rares, sourcils absents. Impression d'insuffisance glandulaire. Pas de notion de colique hépatique.

Douleur dans l'hypocondre droit, œdème des membres inférieurs et du scrotum. Ascite volumineuse : circulation veineuse collatérale. Asystolie.

Oligurie : un quart de litre par 24 heures.

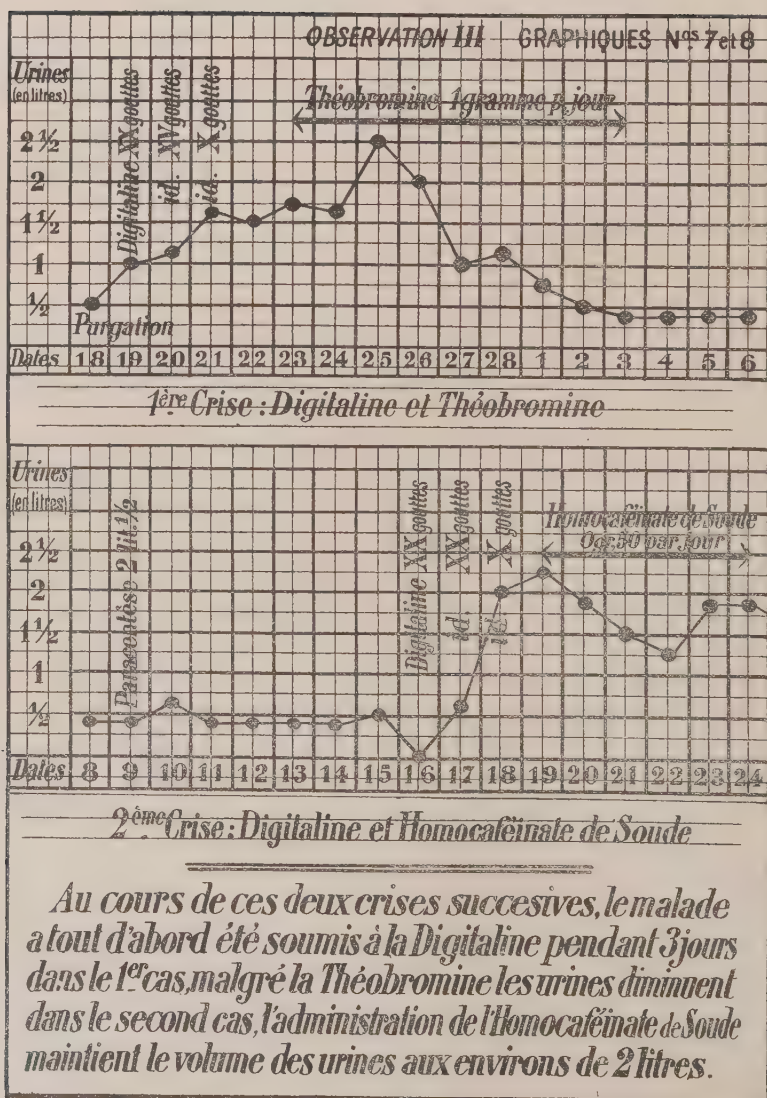
Le malade est soumis à la digitaline, à laquelle il réagit. Mais le volume des urines, après avoir atteint 2 litres, retombe au-dessous de 1 litre et cela *malgré la théobromine continuée pendant 10 jours à la dose de 1 gramme par jour*.

Le 1^{er} Mars, l'oligurie se manifeste davantage et le 8 Mars on ne recueille que 250 cc. d'urines. Le 16, le malade est à nouveau soumis à la digitaline : effet immédiat.

Administration de 0 gr. 50 d'homocaféinate de Sodium. Le volume des urines atteint 2 litres $\frac{1}{2}$ et se maintient ensuite aux environs de 2 litres jusqu'au départ du malade le 26 Mars.

Voir à la page suivante les graphiques 7 et 8 correspondant à l'observation ci-dessus.

Graphique de l'Observation III.



OBSERVATION IV

Hyposystolie

D... Marie, 60 ans.

Entre à l'Hôpital le 21 Février 1922, salle Gubler.

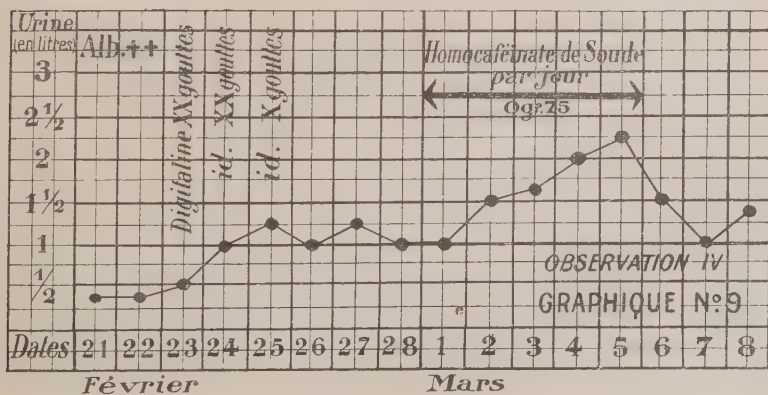
Gros œdème des membres inférieurs. Albuminurie. A son entrée la malade urine moins de $\frac{1}{2}$ litre. Elle est soumise à la digitaline (L gouttes en 3 jours). L'effet est peu sensible, cependant le volume des urines atteint plus d'un litre.

Le 1^{er} Mars, on en recueille seulement un litre. On donne alors 3 comprimés d'homocaféinate de Sodium, à 0 gr. 25.

Le lendemain les urines atteignent le volume d'un litre et demi.

Le produit est continué pendant cinq jours ; le volume des urines passe à 2 litres. Le 5 Mars on cesse l'administration du médicament et, deux jours après, le volume des urines retombe à un litre.

La malade quitte cependant l'Hôpital.



OBSERVATION V

Néphrite

R..., 51 ans, manœuvre.

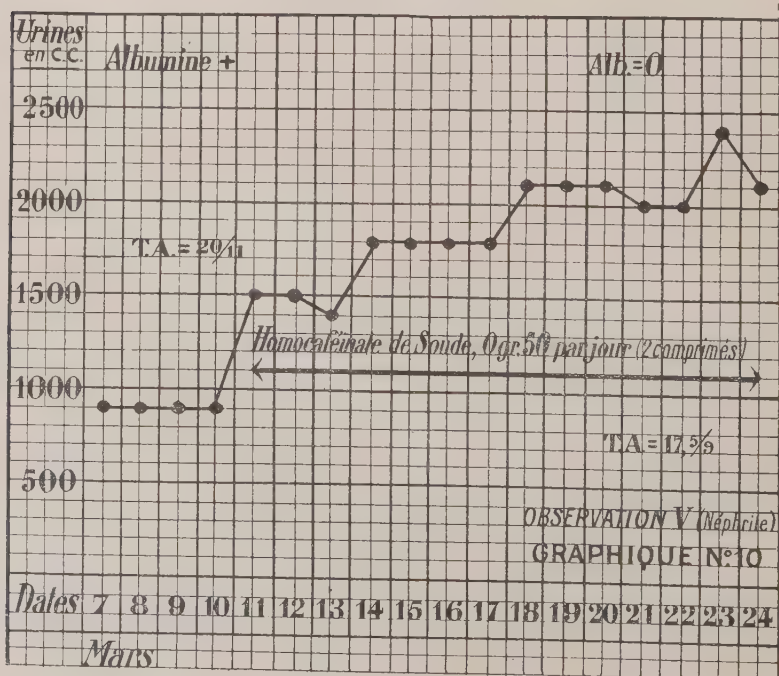
Entré le 7 Mars 1922, salle Millard. Tension artérielle : 20/11.

Bruit de galop. Albuminurie, œdème des membres inférieurs. Urines rares : moins d'un litre.

Le malade est soumis d'emblée aux comprimés d'homocaféinate de sodium.

Le volume des urines s'élève lentement mais progressivement jusqu'à atteindre deux litres et se maintient à ce taux jusqu'au départ du malade le 26 Mars.

L'albuminurie a disparu. La tension artérielle est tombée à 17,5 9,5.



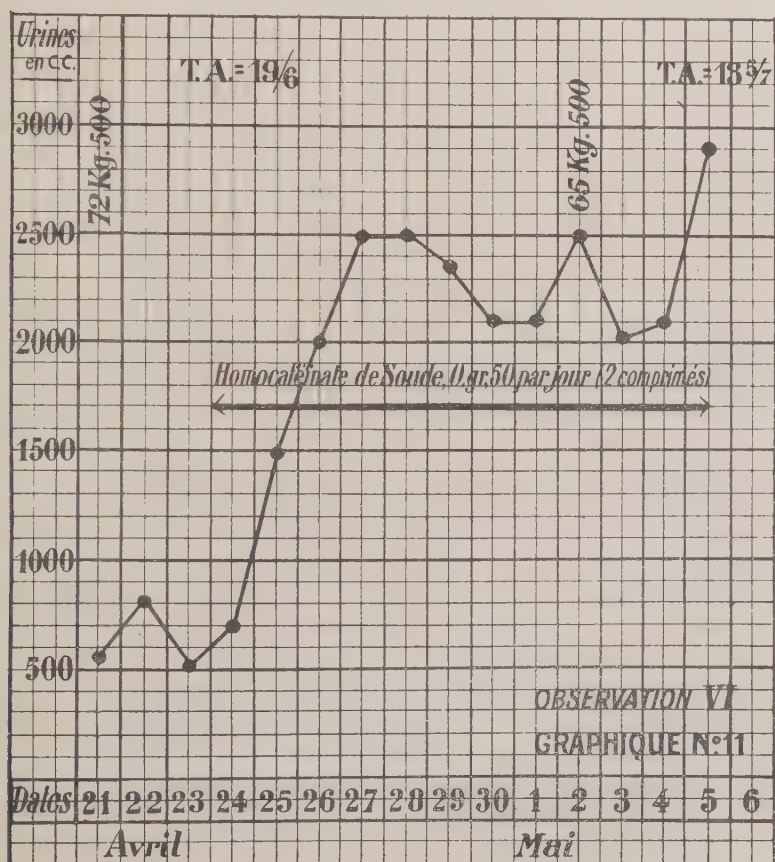
OBSERVATION VI

Hyposystolie

B..., 50 ans, bonnetier. Entre salle Millard, le 21 Avril 1922.

Malade très dyspnéique. Faciès congestionné. Œdème des membres inférieurs. Foie très volumineux. Congestion des bases. Oligurie: moins d'un demi-litre d'urines. Pas d'albumine. Tension artérielle 19/6. Poids 72 kilogr. Le 25 Avril, le malade est soumis aux comprimés d'homocaféinate de sodium. Effet immédiat. Du 1/2 litre, le volume des urines passe à 2500 cc. pour atteindre 3 litres le 10^e jour.

La tension artérielle tombe à 13,5/7. Le poids est de 68 kilogr 500. Les œdèmes disparaissent. Le malade sort le 8 Mai.



OBSERVATION VII

Néphrite hypertensive

M..., 60 ans, chauffeur.

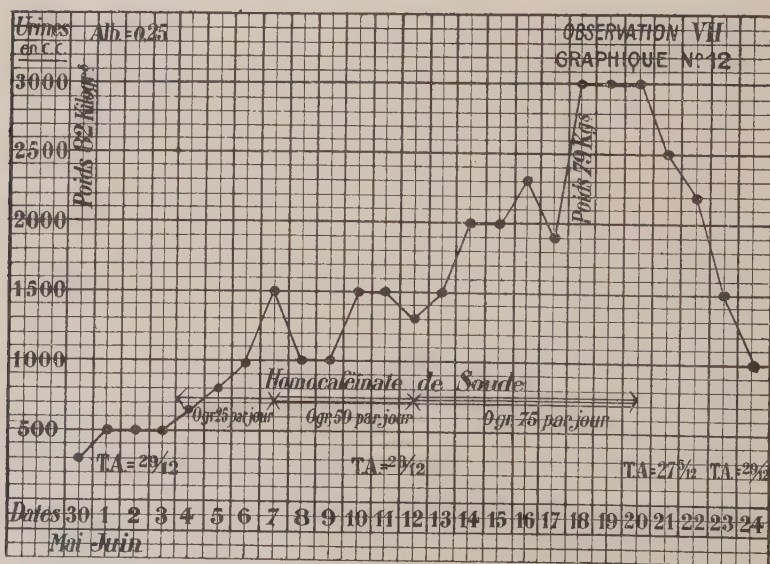
Entre le 29 Avril 1922, salle Millard. Emphysémateux avec faciès congestionné. Bruits du cœur assourdis. Ni souffle ni bruit de galop, œdème assez considérable des membres inférieurs, non douloureux. Tension artérielle 29/12. Albumine — 0 gr. 25. Oligurie : au-dessous d'un demi-litre.

Du 2 au 5 Avril, injection quotidienne d'une ampoule d'Homo-caféinate de sodium ; du 5 au 10, le médicament est donné par la voie buccale à la dose de 0 g. 50 par jour, puis à la dose de 0 g. 75 du 10 au 20.

Le volume des urines s'élève parallèlement à la dose de produit pour atteindre 3 litres le 18 Avril. La tension a légèrement diminué.

Le poids est passé de 82 kg. à 79 kg.

Dès que l'on cesse l'administration du produit, le volume des urines diminue et la tension artérielle maxima qui marquait 27 $\frac{1}{2}$ revient à 29.



OBSERVATION VIII

Asystolie

F..., 40 ans.

Arrive à l'Hôpital le 18 Juillet 1922, presque en état de collapsus.

Le 19, cyanose intense de la face, œdème des membres inférieurs et du tronc. Gros foie pulsatile. Tachycardie, Oligurie.

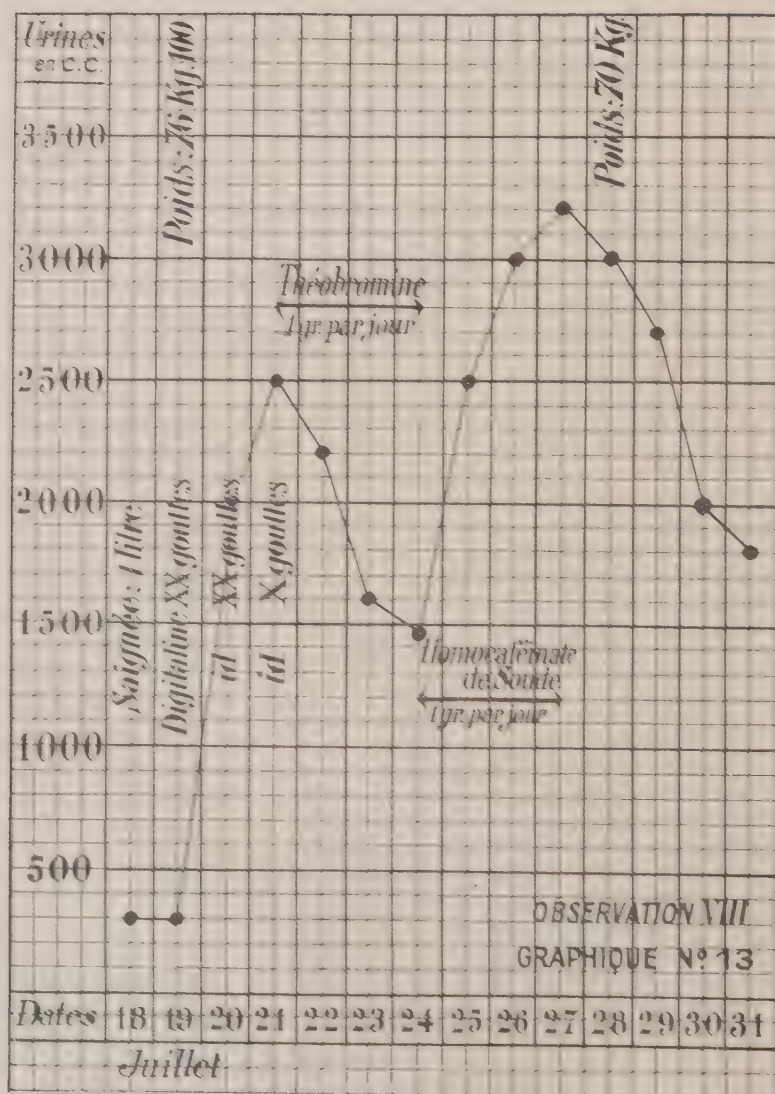
Après une saignée d'un litre, le malade est mis à la digitaline, puis à la théobromine qui ne maintient pas la diurèse.

Le 24 on fait prendre au malade 1 gramme d'homocaféinate de sodium.

La diurèse se produit : le volume des urines passe de un litre et demi à plus de trois litres, pour diminuer quand on cesse le traitement. Le poids passe de 76 kg. à 70 kg. Dans ce cas l'homocaféinate de soude s'est montré, à doses égales, beaucoup plus actif que la théobromine.

Voir à la page suivante le graphique 13 correspondant à l'observation ci-dessus.

Graphique de l'Observation VIII.



OBSERVATION IX

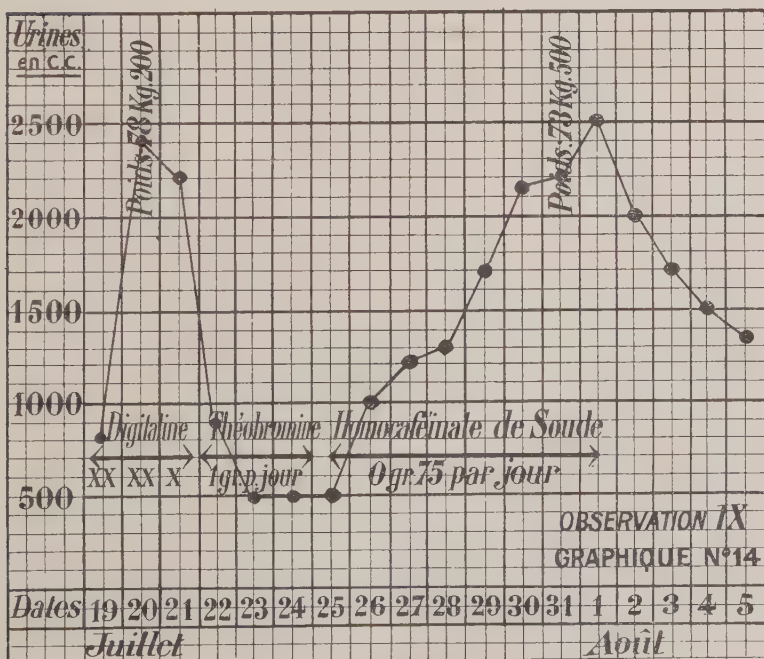
Hyposystolie

N..., 60 ans.

Entré le 19 Juillet 1922, salle Millard.

Emphysémateux mitral, hyposystolique. Foie normal, souffle mitral, œdème des jambes. Oligurie. Régime lacté. Digitaline.

Comme dans l'observation VII, la théobromine reste sans effet ; la diurèse se produit avec l'homocaféinate de soude pour cesser quand on en interrompt l'administration.



OBSERVATION X

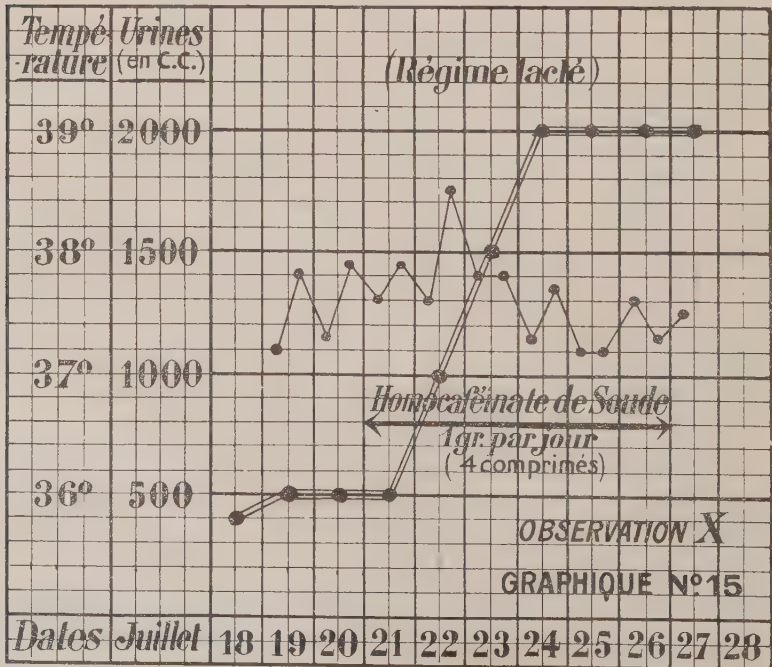
Lithiase vésiculaire

Mme P....,

Entre à l'Hôpital le 18 Juillet 1922.

Depuis plusieurs mois, la malade souffre de crises douloureuses dans l'hypocondre droit. La palpation à ce niveau est douloureuse. Subictère. Selles pâles. Urines rares et colorées. On soumet le malade au régime lacté sans autre médication qu'un gramme d'homocaféinate de sodium (4 comprimés à 0 gr. 25). Sous l'influence de ce traitement, les urines deviennent plus abondantes et s'éclaircissent.

La malade quitte l'Hôpital le 27 Juillet.



OBSERVATION XI

Asystolie

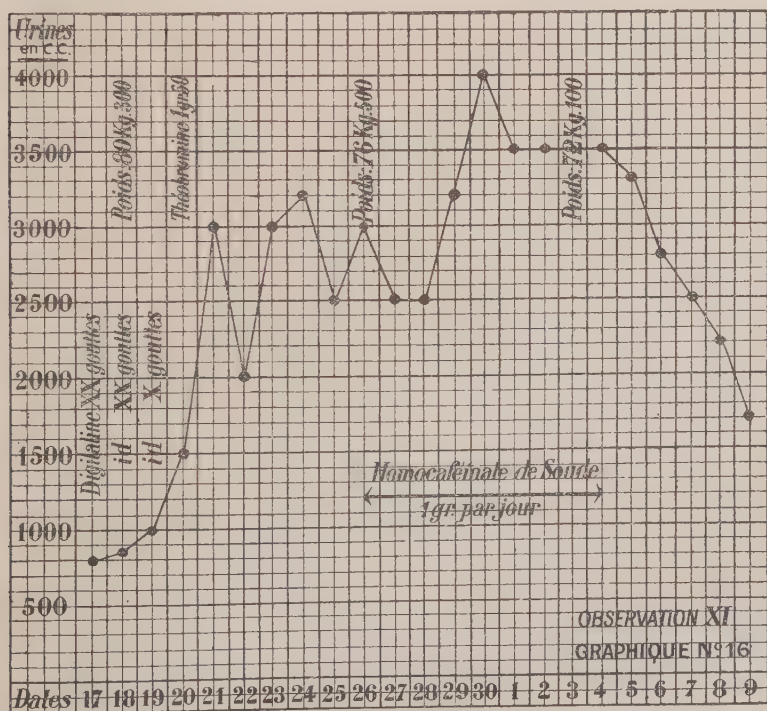
P..., chiffonnier.

Entre le 17 Octobre 1922, en état d'asystolie grave. Cyanose de la face, œdème des jambes, ascite légère. Râles dans toute la poitrine.

Gros foie pulsatile avec réflexe hépato-jugulaire. Tachyarythmie ne permettant pas l'auscultation des bruits du cœur. Albuminurie = 1 g. 25

Pas de sucre.

Après L gouttes de digitale, la diurèse se produit, persiste avec la théobromine et augmente jusqu'à un maximum de 4 litres, après quatre jours d'administration d'homocaféinate de sodium à la dose de 1 gr. par jour. Les urines se font plus rares quand on cesse le médicament. Le malade sort le 9 Novembre. Toute ascite a disparu et l'œdème a notablement diminué. L'homocaféinate de sodium s'est montré ici aussi actif que la théobromine, avec des doses moindres.



OBSERVATION XII

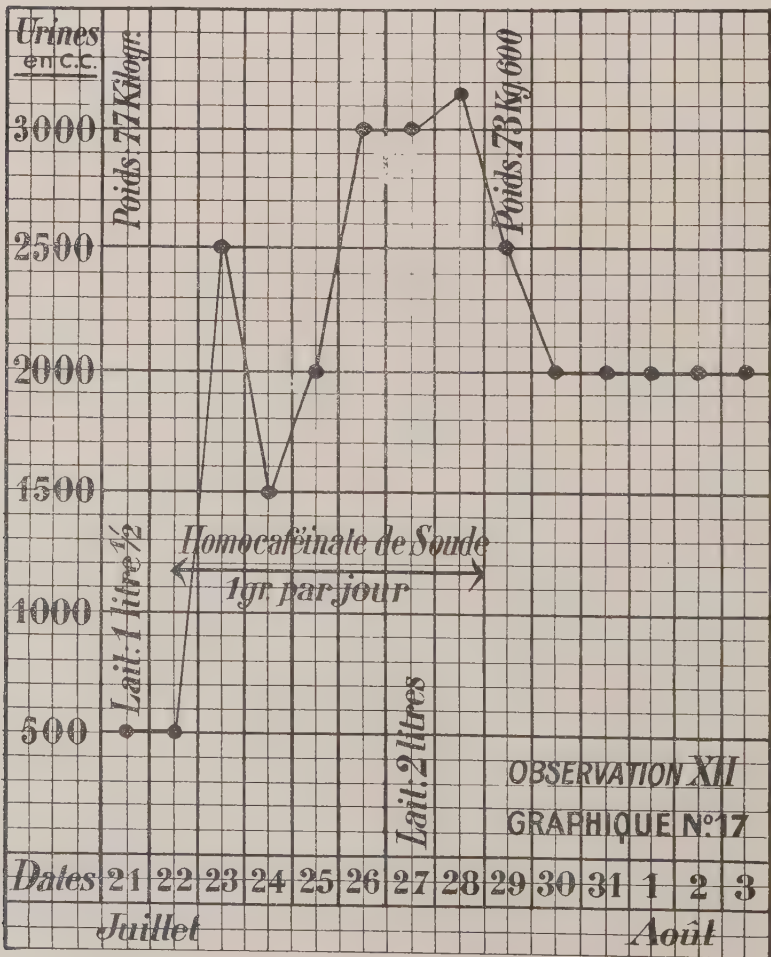
Asystolie

D... 65 ans.

Entre à l'Hôpital le 21 Juillet 1922, - en pleine crise d'asystolie.

Tachyrythmie. Gros œdème des membres inférieurs et ascite.

Râles dans toute la poitrine. Albuminurie. Oligurie. Aucune autre



médication que le régime lacté modéré et progressif et les comprimés d'homocaféinate de soude. La diurèse se produit, abondante.

Le malade quitte l'Hôpital le 4 Août : les œdèmes ont disparu et le poids du malade qui était de 77 kilogrs, n'est plus que de 73 kilogrs. 600.

OBSERVATION XIII

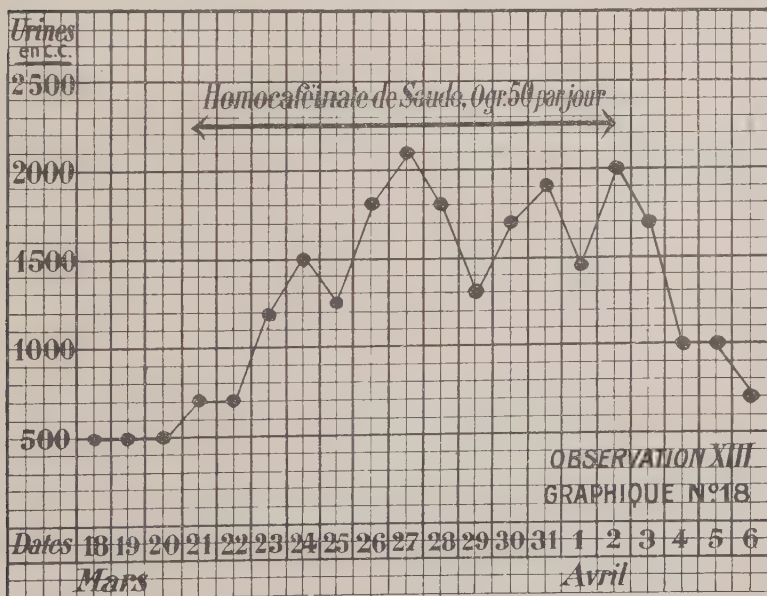
Epilepsie

M....,

Entre le 4 Mars 1922, pour fatigue générale et bronchite. A l'examen des poumons on entend quelques râles sibilants. Les autres appareils sont normaux. Le 8 Mars, crises épileptiques nombreuses : 15 dans la journée. Après la sixième, saignée de 500 grammes. Le soir 0 gr. 20 de Gardénal. Tension artérielle 17/8. Perte de connaissance.

Le 9 Mars, nuit calme. Tension artérielle 11/6. Oliguric.

Le 10 Mars, le malade reprend un peu connaissance. Réflexes pupillaires et tendineux normaux. Parésie du membre supérieur droit.



Le 11 Mars, le malade est revenu à lui. Hémiparésie droite, surtout marquée au membre supérieur.

Dosage de l'urée sanguine : 0 gr. 57 par litre.

Le 12 Mars, amélioration des facultés psychiques. Diminution de l'hémi parésie. Inégalité pupillaire. — B.W. positif. — Tension artérielle 13/7. Oligurie.

Administration de comprimés d'homocaféinate de Sodium.

Les urines s'éclaircissent et leur volume augmente.

OBSERVATION XIV

Asystolie

(traitée uniquement par l'Homocaféinate de Sodium)

D..., 67 ans.

Entre le 7 Novembre 1922 pour œdème des jambes.

Malade cyanotique, dyspnéique. Hydarthrose. Cœur arythmique : pas de souffle organique. Dedoublement du 2^e bruit. Tension artérielle 15.5 7,5. Râles de congestion aux bases des poumons. Foie gros et douloureux.

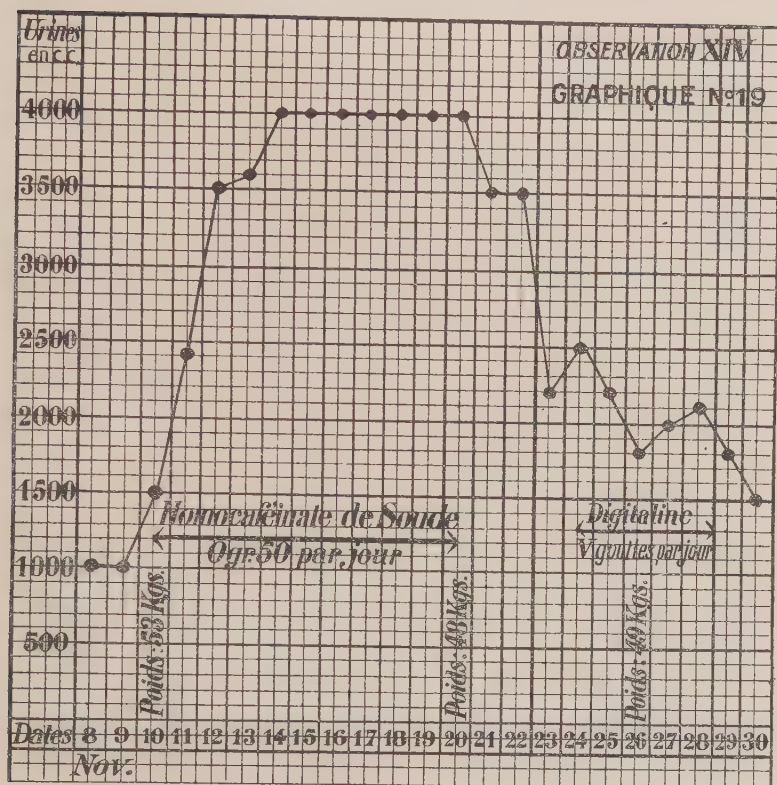
Oligurie : à peine un litre d'urines par 24 heures.

Sous l'influence des seuls comprimés d'homocaféinate de sodium, la diurèse se produit. Véritable décharge comme on en voit avec la digitale. Le volume des urines atteint 4 litres. Le poids du malade passe de 53 kg. à 48 kg.

Le 19 Novembre, arrêt de la médication. On observe alors un abaissement de la courbe urinaire.

Voir à la page suivante le graphique 19 correspondant à l'observation ci-dessus.

Graphique de l'Observation XIV



OBSERVATION XV

Myocardite

F..., cocher.

Entre le 10 Novembre 1922. Dyspnée et œdème des membres inférieurs.

Il y a 2 ans, ictus sans perte de connaissance, suivi de paralysie du bras gauche, sans autres troubles. Cette paralysie régresse en quelques mois. Pendant cette période le malade fait des séjours répétés à l'hôpital pour faire diminuer ses œdèmes que le travail fait réapparaître.

A l'entrée : tension artérielle, 16/12.5. — Pouls à 100, irrégulier. — Battements du cœur tumultueux ne permettant pas l'auscultation. Tachyrythmie.

Gros foie douloureux débordant de trois travers de doigt le bord des fausses côtes.

Diurèse spontanée avec le seul homocaféinate de sodium, mais qui ne dure pas.

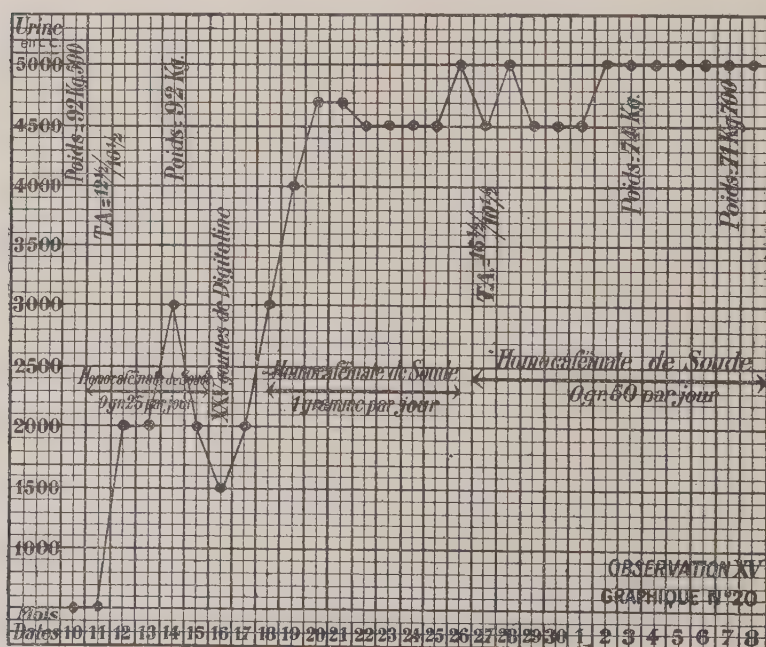
Le 16, le malade prend XXV gouttes de solution de digitaline à 1/1000 cc. La diurèse se produit à nouveau.

Le 21, cœur très arythmique. A la pointe souffle systolique râpeux et prolongé, entendu aussi au foyer tricuspidien. Extrasystoles. A la base souffle diastolique. — Tension artérielle 16.5/10.5.

Le malade est soumis aux comprimés d'homocaféinate de sodium. Le volume des urines se maintient, pendant toute la médication, au dessus de 4 litres.

Le 4 Novembre, les œdèmes ont entièrement disparu ; le cœur est toujours un peu arythmique.

Le poids du malade est tombé de 94 kg. 500 à l'entrée, à 71 kg. 700 à la sortie, soit plus de 20 kilogrammes de différence.



OBSERVATION XVI

Néphrite

A... 32 ans.

Entre à l'Hôpital le 9 Novembre 1922, pour palpitations cardiaques. Paludisme en Août 1915; accès jusqu'en 1917.

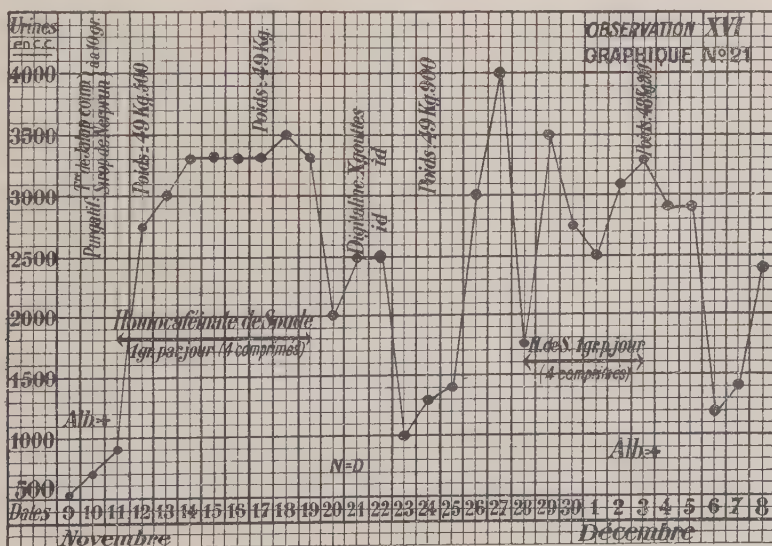
En 1916, dyspnée d'effort. Réformé 30 %.

Trois semaines avant son entrée, crises douloureuses violentes avec contraction thoracique intense. Anasarque. Gros œdème des jambes. Congestion des bases. Gros foie. Traité par la digitale et le régime lacté.

Examen à l'entrée : malade pâle, fatigué. La pointe du cœur bat dans le 6^e espace, légèrement déviée. Tachyarythmie. Premier bruit prolongé. Souffle systolique par intermittences. Pouls à 110. Pas de pouls veineux.

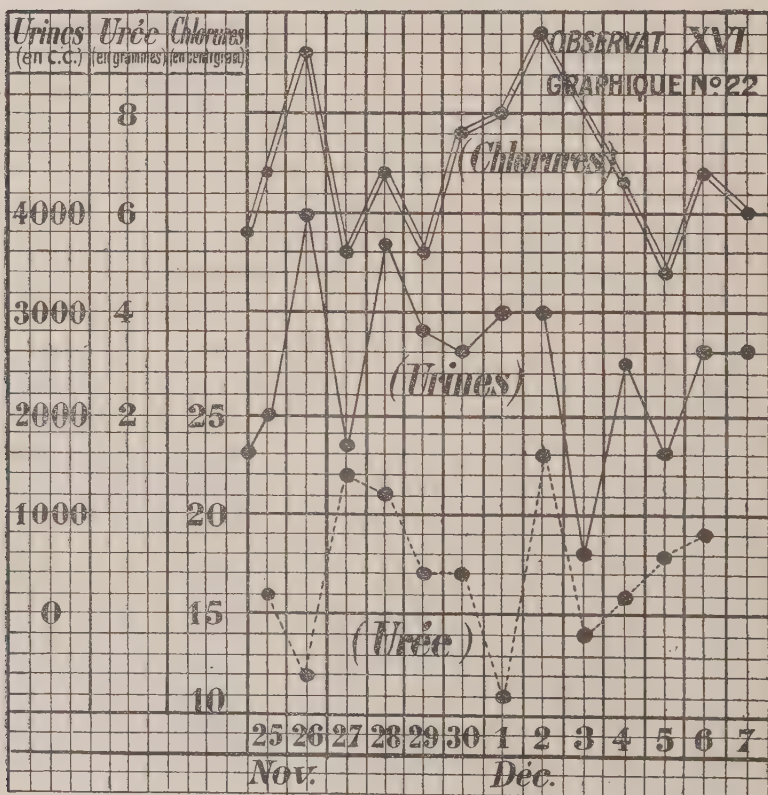
Foie gros et douloureux, débordant de 2 travers de doigt. Congestion du poulmon droit à la base. Albumine. Pas de sucre.

Réflexe rotulien aboli à gauche. Réflexe pupillaire nul. Inégalité pupillaire.



A son entrée le malade n'urine presque pas. Après une purgation, on lui fait prendre un gramme par jour d'homocaféinate de soude en 4 comprimés. La diurèse se produit aussitôt, le volume des urines passe à plus de 3 litres et se maintient huit jours à ce taux ; à ce moment survient une nouvelle crise d'asystolie, Après avoir administré pendant 2 jours X gouttes de digitale, on reprend le traitement par l'homocaféinate de Soude ; le volume des urines augmente et se maintient élevé.

Courbes du volume des urines et du dosage des Chlorures et de l'Urée pendant une période d'administration de l'Homocaféinate de Soude.



Les courbes comparatives de l'élimination des chlorures et de l'urée montrent que ce diurétique est surtout déchlorurant.

OBSERVATION XVII

Insuffisance mitrale

L... B...

Entre le 3 Novembre 1922.

Rhumatisme articulaire à 15 ans.

Réformé pour cardiopathie en 1907. Traité à la digitaline à plusieurs reprises.

Trois mois avant son entrée, il se plaignait déjà de dyspnée d'effort ; fatigue ; vertiges ; diminution de l'appétit.

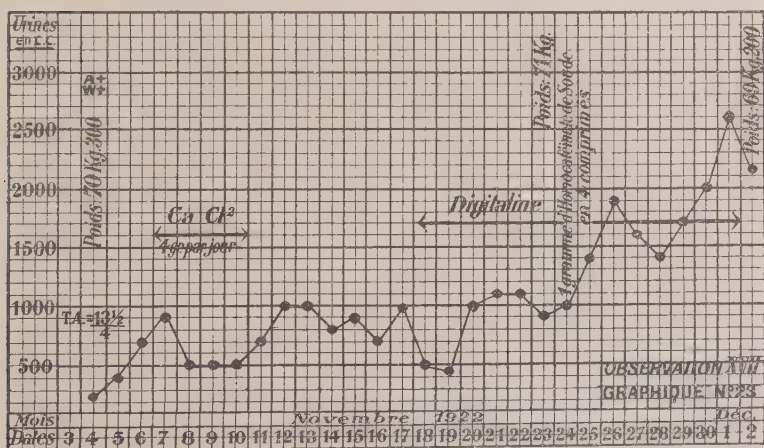
L'avant-veille de son entrée le malade voit apparaître un œdème.

3 Novembre. Examen. — Œdème. — Cœur : double souffle ; association probable d'insuffisances mitrale et aortique. — Tension artérielle 13,5/4. (VAQUEZ). — Pouls à 92, fort et bondissant.

Gros foie débordant de trois travers de doigt, dur et douloureux à la pression.

Urines : oligurie : 1/2 litre par 24 heures. Albumine : 0 gr. 70.

Traité également à la digitaline et à l'homocaféinate de sodium.



OBSERVATION XVIII

Epanchement pleural

M...., 40 ans.

Ce malade entre le 21 Novembre 1922, pour congestion pleuro-pulmonaire. — Matité et souffle à la base gauche. Pas de fièvre.

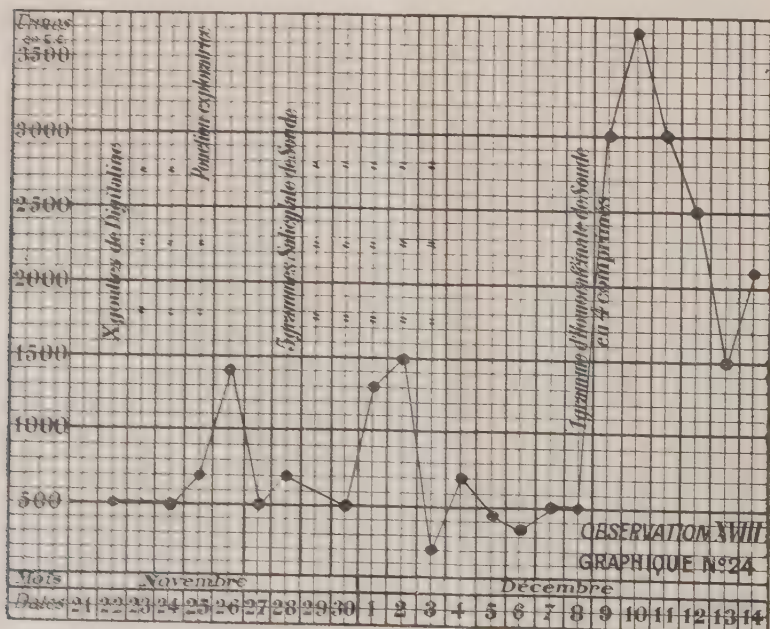
Urines rouges et rares. La digitaline ne provoque pas de diurèse.

Le 29 Novembre, ponction exploratrice qui permet de retirer un liquide hématique.

Traitement au salicylate qui ne donne aucun résultat.

Le 8 Décembre, le malade prend 4 comprimés d'homocaféinate de sodium. — La diurèse se produit.

Le malade quitte l'hôpital le 14 Décembre. La matité de sa base gauche a disparu ; quelques frottements persistent.



De ces observations, il résulte que l'homocaféinate de sodium est un diurétique de premier ordre, aussi actif que la théobromine, à des doses inférieures.

Comme cette dernière, il augmente la diurèse

1°. — Chez les cardiaques. — Il continue l'action de la digitale. Dans plusieurs cas d'asystolie, il a même constitué à lui seul toute la médication, entraînant une diurèse comparable à la diurèse digitalique.

2°. — Chez les pleurétiques, ascitiques, malades porteurs d'épanchements ou d'infiltrations.

3°. — Chez les cardio-rénaux. — Son action est puissante dans les cas de néphrite, soit urémigène, soit chlorurémique. Des œdèmes considérables ont été éliminés ; dans les néphrites hydropigènes caractérisées par une rétention chlorurée avec infiltration remontant souvent jusqu'au scrotum et même jusqu'au thorax.

Sous la forme de comprimés solubles, l'homocaféinate de sodium apparaît donc comme un diurétique plus actif que la théobromine administrée en cachets par la voie buccale.

De plus, il n'a jamais provoqué de phénomènes d'intolérance, même avec de fortes doses longtemps prolongées.

L'Homocaféinate de Sodium ***en injections***

par voie sous-cutanée ou intraveineuse

A une grande commodité d'administration par voie buccale que nous venons de mettre en lumière, l'homocaféinate de sodium joint l'avantage grâce à sa solubilité dans l'eau à la température ordinaire, de pouvoir être utilisé en injections sous-cutanées, intra-musculaires ou intra-veineuses, selon les exigences cliniques, comme en témoignent les observations qui suivent.

OBSERVATION XIX

Néphrite chlorurémique

Mme R..., 40 ans.

Entre le 30 Janvier 1923, salle Gubler, pour fatigue et œdème des membres inférieurs.

Pas d'antécédents pathologiques connus.

— Début de l'affection actuelle il y a 2 ans. Après une période de fatigue, s'est installé progressivement de l'œdème des membres inférieurs, du gonflement de l'abdomen et de la bouffissure de la face. Un examen des urines fait à ce moment décèle 4 grs. d'albumine par litre. On prescrit alors un régime lacto-végétarien déchloruré qui amène assez rapidement une fonte des œdèmes. Au bout de 2 mois 1/2 l'albumine était tombée à 0 gr. 50 par litre. Peu de temps après, la malade change de résidence, reprend progressivement une alimentation chlorurée et carnée. On ne pratique plus le dosage de l'albumine et l'état reste stationnaire jusqu'en Novembre 1922.

A ce moment apparaissent quelques vomissements alimentaires, survenant immédiatement après le repas, de préférence après celui de midi. Au début de Décembre, apparaît à nouveau l'œdème des membres inférieurs et du ventre. Pâleur et bouffissure de la face. Légère céphalée orbitaire. Grande sensibilité au froid.

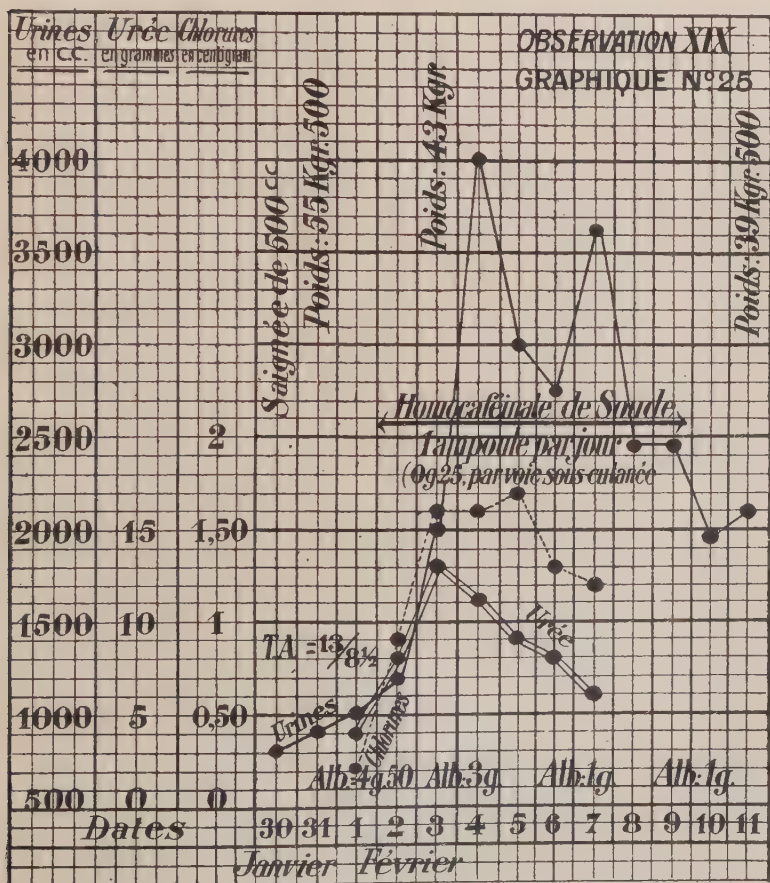
Examen. — Œdème généralisé, surtout marqué au niveau des pieds et des jambes ; œdème blanc et mou sur lequel la pression du doigt

laisse un godet persistant. Les téguments et les muqueuses sont décolorés, sauf au niveau de l'extrémité des membres inférieurs, où l'on voit quelques phlyctènes.

Abdomen gonflé, tendu ; ascite de moyenne abondance.

Aux poumons : râles muqueux à la partie moyenne du poumon droit, surtout après la toux. À la base droite : submatité et vibrations diminuées ; épanchement probable. À gauche quelques râles muqueux après la toux.

Cœur. — Léger souffle systolique sans propagation. Pas de bruit de galop. Pouls à 72, bien frappé, régulier. Tension artérielle : 8,5/13 (VAQUEZ).



Urines assez claires, albumineuses. Urée du sang = 0.40.

A son entrée la malade urine moins d'un litre. Poids : 55 kg. 800.

Saignée de 500 cc. puis injection d'une ampoule d'homocaféinate de soude à 0,25.

La diurèse se produit immédiatement et les urines atteignent en deux jours le volume de 4 litres.

Au bout de 8 jours, le poids de la malade est de 39 kg. 500 ; elle a donc perdu 16 kilogrammes.

Le 10 Février, les œdèmes ont presque complètement disparu et l'albumine a notablement diminué.

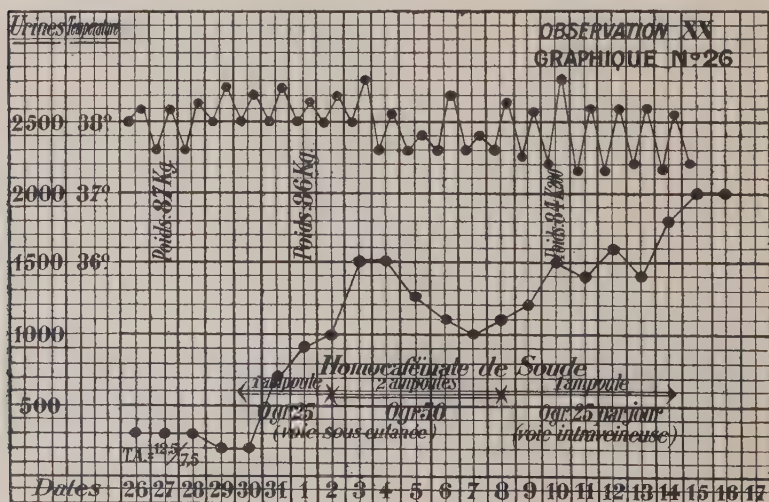
OBSERVATION XX

Ascite

(Injections sous-cutanées et intraveineuses)

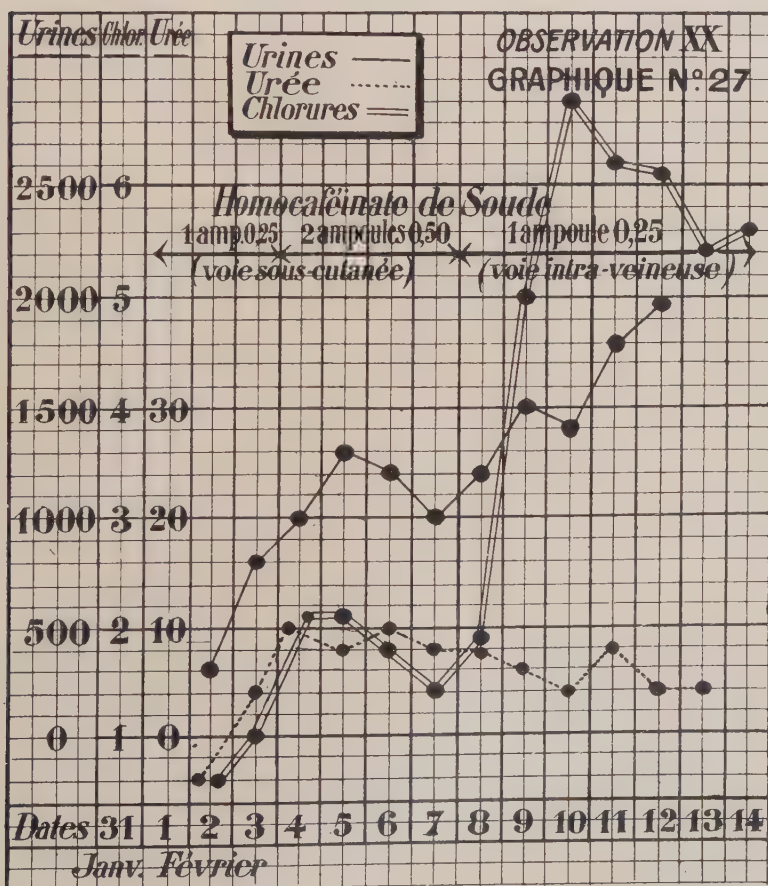
Mme P.... 63 ans.

Entre salle Gubler le 27 Janvier 1923, pour ascite et congestion pulmonaire. A eu 12 enfants : un mort-né, quatre morts en bas âge : trois fausses-couches. Fièvre typhoïde à 23 ans. Phlébite de la jambe gauche en 1914, qui a duré 8 mois.



Depuis trois semaines la malade ressent des douleurs violentes en ceinture, particulièrement dans la région hépatique. Douleurs survenant brusquement, sans paroxysme. A la suite de ces crises, l'ascite est

Courbes du volume des Urines et du dosage des Chlorures et de l'Urée (Homocalcéinate de Soude par les voies sous-cutanée et intra-veineuse)



apparue et s'est constituée en trois mois ; ascite libre, avec circulation veineuse collatérale, ombilic déplissé.

Matité dans les flancs, se déplaçant quand la malade change de position. Douleur au niveau du foie.

Bourdonnements d'oreilles, troubles oculaires, impression de froid, vertiges, sensation de main engourdie avec picotements. Bruits du cœur très assourdis. Tension artérielle : 12,5/6,5 (PACHON).

Poumons. — Auscultation : respiration diminuée et courte ; râles humides dans les deux champs pulmonaires.

Lors de son entrée la malade n'a pas uriné depuis quelques jours. Le cathétérisme n'a ramené qu'une quantité d'urines insignifiante. Poids : 87 kilogs.

Le 30 Décembre, on commence une série d'injections sous-cutanées, avec une dose quotidienne de 0 gr. 25 d'homocaféinate de soude ; dose élevée le 2 Janvier à 0 gr. 50. A partir du 8 Janvier on continue le même médicament, mais *par voie intra-veineuse* à la dose de 0 gr. 25. Légère réaction qui dure quelques heures.

Le volume des urines et surtout le poids des chlorures éliminés augmentent considérablement. Le 12 Janvier, le poids de la malade est tombé à 84 kg. 200, et pour la première fois, elle urine deux litres.

Dans cette observation l'homocaféinate de sodium s'est montré principalement diurétique déchlorurant.

OBSERVATION XXI

Ascite

Mme C..., 70 ans.

Entre à l'Hôpital le 1^{er} Février 1923, dans le but de faire ponctionner son ascite.

A toujours eu un abdomen volumineux, des varices aux membres inférieurs, des hémorroïdes. Pas d'antécédents éthyliques avoués.

Strabisme et myosis. — Légère déformation des doigts sans histoire de rhumatismes.

Il y a trois mois que son ventre a commencé à grossir pour atteindre son volume actuel un mois plus tard.

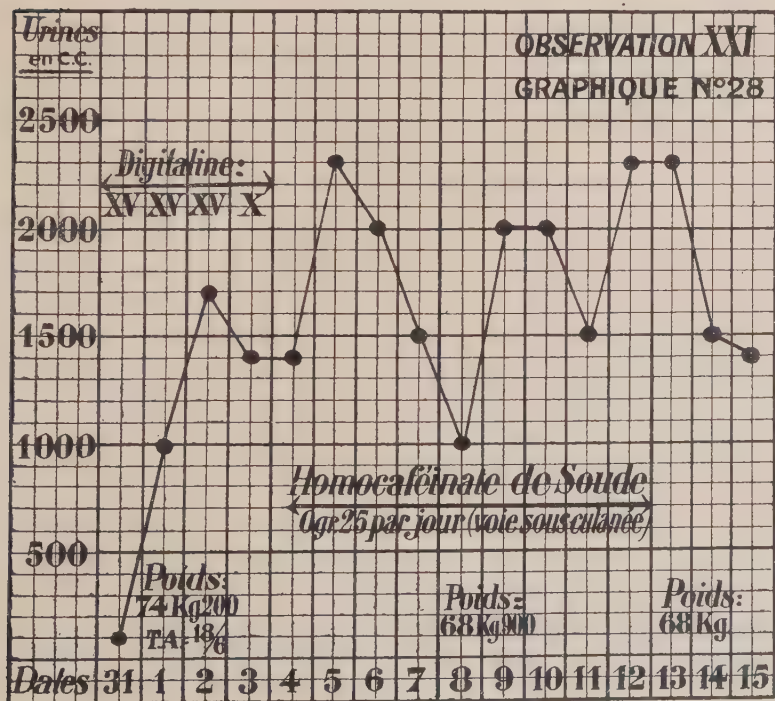
A son arrivée, ponction de 10 litres. Le liquide brun donne une réaction positive avec le pyramidon.

Foie douloureux à la pression. L'ascite rend la percussion très difficile. La malade n'a pas uriné depuis trois jours.

Cœur : premier bruit, souffle d'insuffisance mitrale, couvrant à peu près le second bruit, très assourdi. Tension artérielle : 18/6. Poids : 74 kg. 200. Œdème des jambes.

Traitée d'abord par la digitaline ; on continue le traitement par des injections sous-cutanées d'homocaféinate de sodium. La diurèse, amorcée par la digitaline, s'établit franchement et le volume des urines se maintient à un taux normal.

Quinze jours après son entrée, le poids de la malade est descendu à 68 kilogrammes.



Administrée en injections soit par la voie sous-cutanée, soit par la voie intraveineuse, l'homocaféinate de sodium agit à doses plus faibles que sous la forme de comprimés donnés par la bouche.

L'injection sous-cutanée ou intramusculaire est complètement indolore et ne détermine aucune réaction, soit locale, soit générale.

L'injection intra-veineuse permet d'agir plus vite. Elle semble déterminer une réaction générale, faible et passagère. Presque toutes les solutions injectables donnent lieu à des réactions de ce genre lors de leur introduction dans les veines.

Aucun phénomène d'intolérance n'a été constaté.

*L'expérimentation et les applications cliniques rapportées ci-dessus, ont été conduites avec le produit préparé sous le nom de **Théocarine** par les Établissements POULENC Frères de Paris.*

CONCLUSIONS

1° — L'homocaféinate ou théobrominacétate de sodium est un diurétique déchlorurant dérivé de la théobromine ; il en possède la molécule, reliée chimiquement à un groupe acétique.

2° — C'est un composé défini, chimiquement pur, sel neutre très soluble dans l'eau à la température ordinaire.

3° — Expérimenté chez l'animal (lapin normal sans rétention aqueuse ni saline) il ne provoque pas d'hypersécrétion rénale. Il se comporte en cela comme la théobromine et ses dérivés.

4° — Cliniquement, il paraît agir surtout chez les malades atteints de rétentions aqueuses, et particulièrement chez les cardio-rénaux porteurs d'œdèmes avec rétentions chlorurées. Dans plusieurs cas d'asystolie, il a été donné comme unique médication, provoquant des diurèses comparables à celles que procure la digitale.

Dans les autres cas, comme la théobromine, il continue l'action de la digitale lorsque celle-ci s'impose dès le début.

5° — Il peut être employé, soit en comprimés, par la voie gastrique, soit, en raison de sa solubilité, en injections hypodermiques, intramusculaires ou intraveineuses.

6° — Le mode d'administration le plus facile est l'absorption de comprimés. Sous cette forme, administré comme les cachets de théobromine, il ne fatigue pas l'estomac ; sa solubilité lui permet d'agir à des doses moindres.

7° — L'injection sous-cutanée ou intramusculaire est indolore. Elle ne détermine aucune réaction locale ou générale.

8° — L'injection intraveineuse est également indolore et n'a pas provoqué d'accidents. Comme la plupart des médications intra-veineuses, elle peut déterminer une légère réaction.

9° — La tolérance de l'organisme vis-à-vis de ce médicament est absolue. Même à doses fortes ou prolongées, il n'a jamais donné lieu, entre nos mains, à aucun des symptômes réunis sous le nom de « théobromisme » (vertiges, céphalée, etc.).

En résumé : L'homocaféinate de soude, semblable en son action à la théobromine, lui paraît supérieur du fait de sa solubilité.

Son principal intérêt est de pouvoir être administré en injections soit par la voie sous-cutanée ou intramusculaire, soit par la voie intra-veineuse..

Sa mise en solution n'exige l'intervention d'aucun dissolvant : le sel, introduit dans l'organisme à l'état de pureté, rapidement absorbé, agit ainsi avec sa pleine efficacité.

Grâce à ces qualités qui permettent au thérapeute d'élargir le champ d'action de la théobromine, on peut affirmer sans exagération que ce nouveau sel vient combler une lacune de la médication diurétique.

BIBLIOGRAPHIE

- Asher et Michaud.** — Beiträge zur Physiologie der Drüsen. (*Zeitschrift für Physiologie*, 1904).
- Chauffard.** — Rapport des courbes d'urine et de poids chez les asystoliques à grands œdèmes. (*Société médicale des Hôpitaux*, 26 juin. 1903).
- Gram.** — Klinische Versuche über diuretische Wirkung der Theobromin (*Ther. monats.*, 1890).
- Huchard.** — Accidents toxiques produits par la Théobromine. (*Journal des Prat.* 1899 et 1903).
- Lauder-Brunton.** — Pharmacology, Therapeutics and Materia Medica. (London 1887).
- Le Gallen.** — La Théobromine, (*Thèse de Bordeaux* 1912).
- Lenoir et Camus.** — Effets thérapeutiques de la théobromine, de la digitale et de la caféine. (*Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1903).
- Martinet.** — Les diurétiques de la série xanthique. (*Presse médicale* 1906).
- Merklen.** — La rétention du chlorure de sodium dans l'œdème cardiaque (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris.* 1903).
- Pic.** — Les médicaments diurétiques (*Rapport au 12^e Congrès de médecine*, 1911).
- Pouchet.** — Précis de Pharmacologie et de Matière médicale 1908.
- Richard Saint-Yves.** — Etude pharmacologique, physiologique et clinique de l'Allyl-théobromine. (*Thèse de Lyon* 1920).
- Richaud.** — Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie. 1908.
- Widal et Javal.** — La chlorurémie et la cure de déchloruration — Action déchlorurante de quelques diurétiques. (*Presse médicale* 1903).
-

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. APFELL.

VU :
Le Doyen,
ROGER

VU :
Le Président de Thèse,
P. CARNOT.

